

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

P. V. n° 892.184

N° 1.524.953

SERVICE

Classification internationale : C 07 d // A 61 k

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

Procédé de préparation des dérivés de la quinolizine.

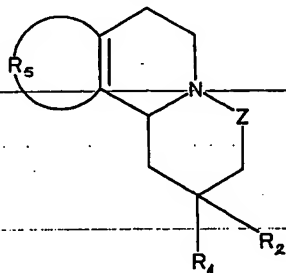
Société dite : N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN v/h  
BROCADES-STHEEMAN & PHARMACIA résidant aux Pays-Bas.Demandé le 26 mars 1962, à 13<sup>h</sup> 3<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 8 avril 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 20 du 17 mai 1968.)

(2 demandes de brevets déposées aux Pays-Bas les 27 mars 1961, sous le n° 262.858,  
et 15 janvier 1962, sous le n° 273.566, au nom de la demanderesse.)

La présente invention a pour objet la préparation  
des dérivés de la quinolizine thérapeutiquement  
actifs de formule générale :



dans laquelle :

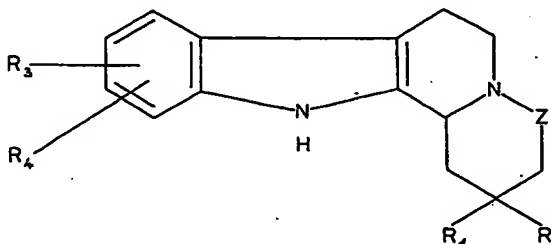
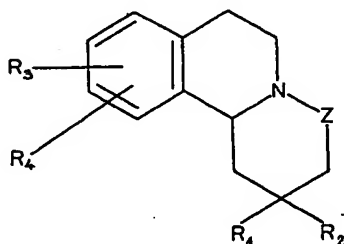
$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe  
alkyle inférieur, haloalkyle inférieur, aryle mono-  
cyclique, ou aryle monocyclique alkyle inférieur,

$R_2$  représente un atome d'hydrogène, ou un  
groupe alkyle inférieur; et

$R_5$  représente un radical bivalent qui forme avec  
les atomes de carbone adjacents de la quinolizine  
un noyau benzène substitué ou non, ou un noyau  
indole substitué ou non; et

Z est un groupe méthylène ou oxo.

Les dérivés de la quinolizine particulièrement  
actifs sont à noyau benzène ou indole et répondent  
aux formules suivantes :



ainsi que leurs sels d'addition d'acide non toxiques,  
 $R_3$  et  $R_4$  représentant chacun un atome d'hydro-  
gène, un groupe alkyle inférieur ou alkoxy infé-  
rieur, ou bien  $R_3$  et  $R_4$  formant ensemble un

groupe méthylènedioxy, Z étant  $\text{CH}_2$  ou  $\text{C}=\text{O}$

et  $R_1$  et  $R_2$  étant comme définis précédemment.

La structure des indoloquinolizines se rencontre  
dans plusieurs types d'alcaloïdes; en particulier  
elle fait partie du squelette yohimbane, la corynan-  
théine et ses dérivés appartenant aussi aux indo-  
loquinolizines.

Les composés peuvent être préparés selon l'inven-  
tion par diverses méthodes, telles que par exemple :

a. La réduction des composés ayant la formule  
représentée à la figure 2 sur la planche ci-annexée,  
qui est de préférence conduite à l'aide de l'hydru-  
re de lithium-aluminium pour obtenir le composé  
quinolizine;

b. La réduction des composés ayant la formule  
représentée à la figure 3, donnant de bons résultats  
lorsque l'on emploie de l'hydrogène catalytique  
ou un métal et une combinaison acide; le boro-  
hydru- de sodium peut également être appliqué  
pour obtenir le composé quinolizine;

c. La réduction des composés ayant la formule  
représentée à la figure 4 dans laquelle la fermeture  
du cycle est effectuée simultanément;

8 210324 7

BEST AVAILABLE COPY

d. Les composés dans lesquels  $R_2$  représente un atome d'hydrogène peuvent être préparés par la réaction d'un composé de Grignard  $RMgX$  avec une cétone ayant la formule générale représentée à la figure 5, suivie d'une déshydratation et d'une réduction;

e. La fermeture du cycle des dérivés de la tétrahydropyridine pour obtenir les composés représentés à la figure 2;

f. Une méthode particulièrement applicable à la préparation des indoloquinolizines avec des rendements assez bons consiste à condenser un composé ayant la formule générale représentée à la figure 8 avec un aldéhyde glutarique, substitué en bêta et ayant la formule représentée à la figure 9, dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, ou un radical hydrocarboné araliphatique ou aromatique substitué ou non, et  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle.

Les composés obtenus selon l'invention présentent une activité pharmacologique intéressante. Ils ont une activité adrénolytique et des propriétés sédatives prononcées. Un grand nombre exerce un effet vasodilatateur, mais certains composés abaissent la température du corps des animaux testés. Leur toxicité est faible.

On a en outre trouvé que la structure spatiale des composés selon l'invention est dans une certaine mesure un indice du degré de l'activité thérapeutique. Les composés possèdent deux atomes de carbone asymétriques et peuvent se présenter sous des formes isomères différentes. Chaque isomère est obtenu selon la méthode de préparation employée. Le produit d'une synthèse, en ce qui concerne la structure spatiale, est donc prévisible.

Les composés les plus importants sont les 9,10-diméthoxy-2-phényl-1,3,4,6, 7,11b-hexahydro-2H-benzo [a] quinolizine et 2-méthyl-1,2,3,4,6,7,12, 12b-octahydro-indolo [2,3-a] quinolizine; le premier exerce un effet sédatif prononcé, et le dernier possède des propriétés tranquillisantes. L'état de veille décroît dès l'administration de doses qui n'interfèrent pas encore avec la motilité normale.

De plus, le dernier composé accroit fortement la teneur en sérotonine des cerveaux, et cette propriété est commune à plusieurs composés obtenus selon l'invention, en particulier les indoloquinolizines. Au contraire, des composés de structure plus ou moins apparentés tels que la réserpine et la tétrabenzaine (3-isobutyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9,10-diméthoxy-2-oxo-benzo [a] chinolizine), réduisent la teneur en sérotonine.

Il est bien entendu que la présente demande concerne les composés décrits comme produits industriels nouveaux, ainsi que le procédé de fabrication de ces produits, mais que ces derniers, en tant que composés pharmaceutiques ou remèdes, ne font pas partie de l'invention.

Les exemples qui suivent sont donnés pour illustrer l'invention. Une méthode pour la préparation

de divers intermédiaires utilisés dans la synthèse des produits de départ est également décrite.

*Exemple 1. — A. Préparation des anhydrides d'acide glutarique substitués en position b (t).* La méthode est en gros celle décrite par W.F. Smith c.s., J. Am. Chem. Soc. 72, 1877 (1950).

120 g (1 mole) de p-méthylbenzaldéhyde, 260 g (2 moles) d'acétoacétate d'éthyle, 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 20 cm<sup>3</sup> de pipéridine sont mélangés ensemble. Après plusieurs heures, 112 g de 2,4-diacétyl-3-(4-méthylphényl) glutarate de diéthyle fondant à 133-133,5 °C se sont cristallisés. Si le mélange est laissé au repos pendant plusieurs semaines, on peut obtenir une seconde récolte du même ester. 112 g de cet ester, dissous dans 1,5 litre d'éthanol, sont bouillis au reflux avec 1,8 kg d'une solution de NaOH à 50 % pendant une heure. Après élimination de l'alcool par distillation et acidification, on obtient l'acide 3-(4-méthylphényl)glutarique par filtration. L'extraction à l'éther de la liqueur mère donne une quantité supplémentaire de produit. Rendement : 56 g (82 %); point de fusion : 164-165 °C. L'anhydride est obtenu à partir de l'acide par ébullition au reflux avec une quantité double d'anhydride acétique.

Si on le désire, l'acide acétique peut être utilisé comme solvant. Dans le tableau qui suit figurent les données sur les anhydrides. Il est rarement nécessaire de purifier les intermédiaires mentionnés précédemment, et la synthèse peut avoir lieu immédiatement.

TABLEAU I

*Anhydrides glutariques substitués en 3, conformément à la figure 7*

$R_1$	$R_2$	Point de fusion °C	Point d'ébullition °C/mm mercure
Phényl	H	106	217/15
4-méthoxyphényl	H	155-157	
3,4-méthylène dioxiphényl	H	183-185	
4-méthylphényl	H	156-158,5	
Trifluorométhyl	H	90-91	
n-propyl	H		180/20
Benzyl	H	85	
4-chlorophényl	H	131-133	
Éthyl	Éthyl		112-116/4-6
Méthyl	H	42-42,5	

*B. Réaction des anhydrides glutariques substitués en 3 avec les amines primaires.* 20,4 g de 2-(2,3-méthylènedioxiphényl)éthylamine dans 50 cm<sup>3</sup> de benzène sont ajoutés lentement à 23,5 g d'anhydride 3-phénylglutarique dans 250 cm<sup>3</sup> de benzène. Une réaction exothermique a lieu et l'amide commence à se cristalliser.

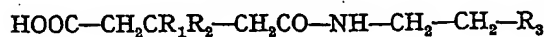
Après refroidissement du mélange réactionnel, 40,7 g (92 %) d'acide N-homopipéronyl-3-phénylglutaramique peuvent être isolés. Le composé fond

BEST AVAILABLE COPY

après plusieurs cristallisations dans un mélange acétone-eau à 136,5-137,5 °C.

Dans le tableau II figurent les données d'un certain nombre d'amides similaires; ces composés sont préparés de la même manière que celle décrite précédemment.

TABLEAU II



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Point de fusion °C	Rendement %
Phényl	H	A <sub>1</sub>	152-153,5	60
Phényl	H	A <sub>2</sub>	136,5-137,5	80
Phényl	H	B	157-159,5	70
4-méthylphényl	H	A <sub>1</sub>	128-5-130	75
4-méthoxyphényl	H	A <sub>1</sub>	117,5-120	90
3,4-méthylène-dioxyphényl	H	A <sub>1</sub>	132-133	90
Trifluorométhyl	H	A <sub>1</sub>	166-167	95
Éthyl	Éthyl	A <sub>1</sub>	100	90
Éthyl	Éthyl	B	121-127	98
(Produit brut)				
n-propyl	H	A <sub>1</sub>	80-81	83
n-propyl	H	B	Huile	70
Benzyl	H	A <sub>1</sub>	132,5-134	92
4-chlorophényl	H	A <sub>1</sub>	124-125	96
Méthyl	H	A <sub>1</sub>	113-115	98
Méthyl	H	B	Huile	60

A<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = 3,4-diméthoxyphényl.  
A<sub>2</sub> = R<sub>2</sub> = 3,4-méthylènedioxyphényl.  
B = R<sub>2</sub> = 3-indolyl.

C. Conversion des amides obtenues dans B. en dérivés de la dihydropyridine. Pour cette conversion, on peut employer la synthèse de l'isoquinoléine de Bischler-Napieralski (Org. Reactions VI 74-150).

La fermeture de cycle qui est effectuée sous l'influence du POCl<sub>3</sub> fraîchement distillé est précédée invariablement de l'estérification du groupe carboxyle libre, par exemple avec le diazométhane. Une solution de diazométhane dans l'éther est ajoutée lentement à 19 g d'acide N-[2-(3,4-diméthoxyphényl) éthyl]3-(4-méthoxyphényl) glutaramique dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther et 5 cm<sup>3</sup> de méthanol. L'azote se dégage, la couleur jaune du diazométhane disparaît et l'ester formé se dissout dans le milieu de réaction. L'éther est éliminé sous pression réduite et le résidu huileux est chauffé au reflux avec 50 cm<sup>3</sup> de POCl<sub>3</sub> fraîchement distillé et 50 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre pendant 45 mn, le HCl se dégage durant le procédé. Après élimination du benzène et de l'excès de POCl<sub>3</sub> par distillation sous pression réduite, le POCl<sub>3</sub> résiduel est décomposé par du méthanol sous refroidissement. Le mélange réactionnel est alcalinisé et extrait à plusieurs reprises à l'éther. 5 g d'acide oxalique dans l'éther sont ajoutés à la solution étherée séchée. Le rendement est de 17,1 g d'oxalate (73,2 %); le point de fusion est de 132-134 °C.

TABLEAU III

## Dérivés de la dihydropyridine

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Point de fusion °C	Rendement %	Sel de
Phényl	H	A <sub>1</sub>	120-122,5	80	L'acide oxalique
Phényl	H	A <sub>2</sub>	125,5-160	35	L'acide oxalique
Phényl	H	B	150-161	70	L'acide oxalique
4-méthylphényl	H	A <sub>1</sub>	123		L'acide oxalique
4-méthoxyphényl	H	A <sub>1</sub>	132-134	73	L'acide oxalique
3,4-méthylène-dioxyphényl	H	A <sub>1</sub>	167-169	95	L'acide oxalique
Trifluorométhyl	H	A <sub>1</sub>	128,5-192	81	L'acide oxalique HCl
Éthyl	Éthyl	B	163		L'acide oxalique
Éthyl	Éthyl	A <sub>1</sub>	107-108	98	L'acide oxalique
n-propyl	H	A <sub>1</sub>	125-127	72	L'acide oxalique
n-propyl	H	B	134,5-136	33	L'acide oxalique
Benzyl	H	A <sub>1</sub>	137-139	83	L'acide oxalique
4-chlorophényl	H	A <sub>1</sub>	135-137	92	L'acide oxalique
Méthyl	H	A <sub>1</sub>	136-138	90	L'acide oxalique
Méthyl	H	B	165-167	43	L'acide oxalique

A<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = 3,4-diméthoxybenzo-.  
A<sub>2</sub> = R<sub>2</sub> = 3,4-méthylènedioxybenzo-.  
B = R<sub>2</sub> = indolo.

BEST AVAILABLE COPY

D. *Hydrogénation des dérivés de la dihydropyridine en dérivés de la tétrahydropyridine.* L'hydrogénation des dérivés de la dihydropyridine, utilisant le platine comme catalyseur, se déroule doucement, la quantité théorique d'hydrogène étant absorbée. Comme résultat de cette réaction, un second centre d'asymétrie est créé et 2 isomères sont prévus.

Il est souvent difficile de séparer les deux isomères, le problème est encore aggravé par le fait que les amino-esters obtenus tendent à se convertir spontanément en lactames correspondants. Si ces lactames ne se forment pas spontanément mais sont obtenus durant l'étape suivante, les dérivés de la tétrahydropyridine ne sont pas isolés mais soumis tels quels à la réaction qui suit. 5,5 g de 4-(3,4-dihydro-8-carbolinyl-1)-3-phényl-butyrate de méthyle, sous forme de sel de l'acide oxalique, préparé selon l'exemple I C, dissous dans 150 cm<sup>3</sup> de méthanol avec une certaine quantité d'eau, sont secoués avec de l'hydrogène en présence de 25 mg d'oxyde de platine (catalyseur d'Adam); 335 cm<sup>3</sup> d'hydrogène sont absorbés en 2 h 1/2.

Après élimination par filtration du catalyseur, la solution d'oxalate est concentrée sous pression réduite. Le traitement du résidu sirupeux par l'acétone donne 2,7 g du dérivé 8-carboline sous forme d'oxalate, ayant un point de fusion de 172-172,5 °C après cristallisation dans un mélange méthanol-acétone. L'isomère est appelé isomère-alpha.

Après évaporation et traitement à l'acétate d'éthyle, on peut obtenir 2,2 g d'isomère-bêta cristallin à partir de la liqueur mère-acétone; l'isomère a un point de fusion de 151-152 °C. Lorsqu'on détermine le point de fusion mixte avec l'isomère-alpha, on note une diminution du point de fusion de 5 °C.

Au lieu des esters, on peut utiliser les acides correspondants comme produits de départ pour la réduction.

E. *Fermeture du cycle des dérivés de la tétrahydropyridine en quinolizines.* La fermeture du cycle des amino-esters (dérivés de la tétrahydropyridine) en lactames (quinolizines) se déroule parfois de façon moins douce si des sels de l'amino-ester sont utilisés comme matière de départ. Par contre, la libération de l'amino-ester du sel présente des difficultés dans certains cas; par suite, il faut déterminer par la pratique le produit de départ préférable pour la réaction.

Le composé 1,2,3,6,7,11b-hexahydro-9,10-méthylènedioxy-2-phényl-2H-benzo[a] quinolizine one-4 peut être préparé comme suit, en partant du 4-(1,2,3,4-tétrahydro-6,7-méthylènedioxy-isoquinoyl-1-), 3-phénylbutyrate de méthyle.

4,5 g de ce dérivé de l'isoquinoléine, sous forme d'oxalate, sont chauffés au reflux dans du xylène pendant 1 h, et l'acide oxalique se cristallise au refroidissement.

Le xylène est évaporé et le résidu est cristallisé dans un mélange méthanol-éther. Le rendement

est de 1 g de 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9,10-méthylènedioxy-2-phényl-2H-benzo[a] quinolizine-4, fondant à 162-163 °C, alors que 1,5 g d'un produit fondant à environ 121-126 °C est obtenu. Le produit semble être un mélange de deux lactames isomères.

La fermeture du cycle peut être effectuée avec des amino-esters et également avec des amino-acides.

TABLEAU IV

Quinolizines substituées

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Point de fusion °C
Phényl	H	A <sub>1</sub>	70-75
Phényl	H	A <sub>2</sub>	162,5-164
Phényl	H	B	272-273 (trans) 259-260 (cis)
4-méthylphényl	H	A <sub>1</sub>	178-181
4-méthoxyphényl	H	A <sub>1</sub>	Pas net
3,4-méthylène-dioxyphényl	H	A <sub>1</sub>	Huile
Trifluorométhyl	H	A <sub>1</sub>	149
Éthyl	Éthyl	A <sub>1</sub>	96
Éthyl	Éthyl	B	241-242
n-propyl	H	A <sub>1</sub>	94-95
n-propyl	H	B	216-221,5 (cis) 191-193,5 (trans)
Benzyl	H	A <sub>1</sub>	154,5-155,4 (cis) 90-91 (trans)
4-chlorophényl	H	A <sub>1</sub>	149-150
Méthyl	H	A <sub>1</sub>	Huile
Méthyl	H	B	195

A<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = 3,4-diméthoxybenzo.  
A<sub>2</sub> = R<sub>2</sub> = 3,4-méthylènedioxybenzo.  
B = R<sub>2</sub> = indolo.

F. *Réduction des quinolizines en quinolizines.* La réduction du lactame en amine correspondante est possible avec l'hydrure de lithium-aluminium, au moins 1/2 mole d'hydrure, et souvent un excès, étant utilisé par mole de lactame. L'éther ou le tétrahydrofurane est utilisé comme solvant.

Comme les lactames isomères sont parfois difficiles à séparer, un mélange de lactames est habituellement réduit. La fraction amine formée est isolée du mélange réactionnel et soumise à la cristallisation fractionnée pour produire les amines. Le composé 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9,10-diméthoxy-2-(4-méthyl-phényl)-2H-benzo [a] quinolizine peut être préparé comme suit : 2,1 g d'un mélange de 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9,10-diméthoxy-2-(4-méthyl-phényl)-2H-benzo [a] quinolizines-4 isomères fondant dans l'intervalle de 164-174 °C, constitué principalement de lactame fondant dans l'intervalle de 178-181 °C, sont dissous dans du tétrahydrofurane anhydre et ajoutés à 0,4 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, ce mélange étant chauffé au

BEST AVAILABLE COPY

BNC

COPY

reflux pendant 2 heures. Ensuite, l'excès de  $\text{LiAlH}_4$  est décomposé avec une petite quantité d'eau. L'hydroxyde d'aluminium obtenu est séparé par filtration et lavé à l'éther. Le tétrahydrofurane est éliminé par distillation et le résidu est trituré avec de l'eau et de l'éther. La solution étherée est séchée et concentrée. Durant cette étape, la cis-base (1,2 g = 60 %) se cristallise sous la forme de cristaux en aiguilles allongées. Après la cristallisation dans l'éther de pétrole (intervalle d'ébullition 60-80 °C) le point de fusion est de 117-118,5 °C. Le chlorhydrate de la base, préparé dans

l'éther, devient cristallin lorsqu'on le traite à l'acétone, et fond à 245-247 °C, après cristallisation dans un mélange d'alcool et d'acétate d'éthyle. Le sel est plus facile à purifier que la base libre. En ajoutant une solution étherée d'acide chlorhydrique à la liqueur mère de la cis-base, on peut isoler le trans-chlorhydrate (rendement : 40 %). Ce sel peut être cristallisé dans l'alcool avec un peu d'eau; point de fusion : 264-266 °C.

La base libérée de ce sel fond à 65-66 °C après cristallisation dans l'éther de pétrole.

TABLEAU V  
Quinolizines selon la figure 1

$R_1$	$R_2$	$R_3$	Trans sel de	Point de fusion °C	Cis sel de	Point de fusion °C
Phényl	H	$A_1$	HCl acide oxalique fumérique $\text{H}_2\text{PtCl}_6$	224-6 196-8 187-8 211-12	Fumérique, $\text{H}_2\text{PtCl}_6$	187-190 210-12
Phényl	H	$A_2$	Acide oxalique	140-2	HCl Base	278-282 126
Phényl	H	B	Acide fumérique	244-7	HCl Base	345-6 170-1
4-méthyl-phényl	H	$A_1$	HCl Base	264-6 65-6	HCl Base	245-50 117-8,5
4-méthoxyphényl	H	$A_1$	HCl Base	227-235 92-4,5	HCl Base	203-8 123-8
3,4-méthylènedioxyphényl	H	$A_1$	HCl Base	245-8 102-3	HCl Base	244-8 136-7
Trifluorométhyl	H	$A_1$	Acide picrique HCl	204-5 221-5 222-5		
Éthyl	Éthyl	$A_1$	HCl (1)	236-237 (1)		
Éthyl	Éthyl	B	HCl (1) Base	290-5 (1) 132-3		
n-propyl	H	$A_1$	HCl Base	222-4 oil	HCl Base	222-4 90,5-1,5
n-propyl	H	B			HCl	279-281
Benzyl	H	$A_1$	HCl	224-8	HCl	208-8
4-chlorophényl	H	$A_1$	HCl Base	264-6 123-4	HCl Base	254-6 127-130
Méthyl	H	$A_1$			HCl	212-3
Méthyl	H	B	HCl Base	278-282 126-30	HCl Base	315-20 163-4

(1) Composé symétrique.

BEST AVAILABLE COPY

En règle générale, le niveau relatif des points de fusion des quinolizines obtenues conformément à la présente invention est comme illustré précédemment.

La cis-base libre a un point de fusion supérieur à celle de la trans-base tandis que l'inverse est vrai pour les chlorhydrates. Parfois, les différences entre les composés purifiés sont si légères qu'il ne faut pas attacher trop d'importance à cette règle, en particulier lorsque des produits de réaction insuffisamment purifiés sont mis en jeu.

Le spectre infra-rouge donne des renseignements sérieux sur la structure spatiale de la molécule; les spectres des isomères cis et trans diffèrent suffisamment pour donner une indication non équivoque de l'isomère cis ou trans prévu. Par suite, on a déterminé les spectres infra-rouges de toutes les quinolizines obtenues conformément à la présente invention.

On a trouvé que les composés cis montrent une absorption maximum à 2 750 et 2 805  $\text{cm}^{-1}$  environ tandis que les composés trans ne montrent pas ces maxima. Dans le tableau V figurent les données d'un certain nombre de quinolizines préparées selon l'invention; en ce qui concerne les points de fusion des sels mentionnés, il est à noter que les sels fondent en se décomposant.

(Voir tableau V page 5)

**Exemple 2. — A. Préparation du 5-bromovalérate d'éthyle substitué.** Pour la préparation des 5-bromovalérates, on peut utiliser les valérolactones comme produits de départ. Ces lactones peuvent être préparées par exemple par la méthode décrite par R.I. Longley c.s.; (J. Am. Chem. Soc. 72, 3079 (1950) et 74, 2012 (1952)).

Le 5-bromo-3-méthyl-valérate d'éthyle a été choisi comme exemple pour la préparation d'un bromovalérate, en partant de la 3-méthyl-8-valérolactone.

Un courant d'acide bromhydrique sec est envoyé sous agitation à travers 38 g de 3-méthyl-8-valérolactone, dissoute dans 80  $\text{cm}^3$  d'éthanol jusqu'à saturation de la solution; la température s'élève. Au bout d'un certain temps, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée.

Le mélange est ensuite extrait à l'éther; la solution étherée est lavée par une solution de bicarbonate et séchée. La distillation donne 62,5 g (84 %) de 5-bromo-3-méthylvalérate d'éthyle. Point d'ébullition : 105-107  $^{\circ}\text{C}/13 \text{ mm}$ .

Des composés analogues tels que le 5-bromo-3-phényl-valérate d'éthyle (intervalle d'ébullition : 132-142  $^{\circ}\text{C}/0,5 \text{ mm}$ ; rendement : 82 %) peuvent être préparés d'une façon similaire.

**B. Préparation des pipéridones-2-substituées.** E.E. van Tamelen c.s., J. Am. Chem. Soc. 81, 6214 (1959) a préparé une pipéridone substituée par chauffage de l'homovératrylamine avec un bromovalérate disubstitué dans du dioxanne pendant

120 h. Par une réaction analogue, plusieurs pipéridones ont été préparées; il a été trouvé que la période de 120 h de chauffage au reflux dans du dioxanne peut être réduite à 24 h si l'on utilise du xylène comme milieu.

Préparation de la 1-[2-(3-indolyl)éthyl]-4-méthylpipéridone-2.

11,6 g de tryptamine, 13,4 g de 5-bromo-3-valérate d'éthyle et 8 g de carbonate de potassium dans 200  $\text{cm}^3$  de xylène sont chauffés au reflux pendant 24 h. Il est préférable d'ajouter une très petite quantité d'iodure de potassium. Les sels minéraux sont séparés par filtration, la solution de xylène est évaporée et le résidu est traité par une petite quantité d'acétone. La pipéridone se cristallise et peut être isolée par filtration. Le rendement est de 11,5 g (75 %). Le point de fusion est de 174-175  $^{\circ}\text{C}$  après cristallisation dans l'acétone.

Le tableau VI mentionne les données physiques de quelques pipéridones analogues.

TABLEAU VI.

2-pipéridones, préparées suivant le schéma réactionnel VII

$R_1$	$R_2$	$R_3$	Point de fusion $^{\circ}\text{C}$
3-indolyl	Méthyl	H	174-178
3-indolyl	Phényl	H	155-156,5
3,4-diméthoxyphényl	Méthyl	H	Huile
3,4-diméthoxyphényl	Phényl	H	122,5-123,5

**C. Fermeture du cycle des pipéridones substituées en dérivés de quinolizinium.** La réaction Bischker-Napieralski est employée pour la fermeture du cycle. A titre d'exemple, la préparation de l'iodure de 1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-méthyl-12H-indolo [2,3-a] quinolizinium est décrite ci-après.

15 g de 1-[2-(3-indolyl)éthyl]-4-méthylpipéridone-2 dans 40  $\text{cm}^3$  de toluène sont chauffés au reflux avec 55  $\text{cm}^3$  d'oxychlorure de phosphore pendant 1,5 heure. Les solvants utilisés sont éliminés ensuite par distillation sous pression réduite. Le résidu est dissous dans un mélange de butanol et de chloroforme; la solution est lavée par une solution aqueuse saturée de sel de cuisine et séchée.

Les solvants sont éliminés par distillation; le résidu est traité par un peu d'acétone. Le chlorure quaternaire se cristallise et peut être séparé par filtration.

On obtient un rendement de 16 g de chlorure de 1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-méthyl-12H-indolo [2,3-a] quinolizinium, fondant dans l'intervalle de 190-200  $^{\circ}\text{C}$ . Le composé est fortement hygroscopique et est donc converti en iodure correspondant. A cet effet, 1,5 g de chlorure est dissous dans l'éthanol et à cette solution est ajoutée une solution concentrée d'iodure de sodium. L'iodure quaternaire se

BEST AVAILABLE COPY

cristallise et peut être préparé par filtration après addition d'eau. On obtient un rendement de 1,6 g (81 %) du composé désiré qui fond à 270-275 °C en se décomposant.

TABLEAU VII

Sels quaternaires de quinolinizinium

R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	Point de fusion °C
3,4-diméthoxybenzo	Méthyl	H	190-194
Indolo	Méthyl	H	170-175
3,4-diméthoxybenzo	Phényl	H	110-120
Indolo	Phényl	H	260-270

D. Réduction des sels quaternaires de quinolinizinium en quinolizines. La réduction de la double liaison dans les composés de quinolinizinium peut être réalisée de diverses façons. Durant la réduction de la double liaison, un nouveau centre d'asymétrie est créé et deux isomères (cis et trans) sont prévus. L'un ou l'autre isomère se forme suivant l'agent réducteur utilisé. Pour la réduction de la déhydro-résérpine et de la déhydroyohimbine beaucoup de chercheurs ont attaché beaucoup d'importance à la relation entre l'agent réducteur et le résultat de la réduction. Comme les composés obtenus selon l'invention montrent une certaine ressemblance avec la résérpine et la yohimbine, en particulier lorsque les indoloquinolizines sont mises en jeu, l'action analogue sur la structure conduit aux résultats correspondants.

Une solution de 52 g de chlorure de 1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-méthyl-12H-indolo (2,3-a) quinolinizinium dans l'éthanol est préparée sous chauffage doux. La solution est alcalinisée par une solution de 18 g de carbonate de sodium dans 75 cm<sup>3</sup> d'eau. Une solution froide de 18,1 g de borohydrure de sodium dans 75 cm<sup>3</sup> d'eau est ajoutée goutte à goutte pendant ½ h. Durant l'addition, on empêche la température du mélange de s'élever; la solution est ensuite chauffée au reflux pendant 2 h et laissée au repos pendant une nuit. Le jour suivant, on ajoute 350 cm<sup>3</sup> d'éther, on lave le mélange par une solution de lessive alcaline et la couche éther-alcool est concentrée jusqu'à ce que la cristallisation s'amorce. Dès l'addition de 500 cm<sup>3</sup> d'éther, une couche d'eau se sépare et est jetée. A la solution étherée séchée on ajoute goutte à goutte sous agitation un mélange de 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique (poids spécifique 1,18) et 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol jusqu'à l'obtention d'un pH de 3. Le produit est traité à l'acétone. On obtient un rendement de 38 g (75 %) de 1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-méthyl-12H-indolo (2,3-a) quinolizine, fondant à 297-301,5 °C (avec décomposition); si l'oxydation à l'air est évitée, le point de fusion sera de 315-320 °C.

Les résultats suivants sont obtenus.

TABLEAU VIII

R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	Point de fusion °C
3,4-diméthoxybenzo	Méthyl	H	221-223 sous forme de sel de HJ
Indolo	Méthyl	H	315-320 sous forme de sel de HCl
Diméthoxybenzo	Phényl	H	187-190 sous forme de fumarate
Indolo	Phényl	H	286-300 sous forme de sel de HCl

Exemple 3. — 9,6 g (0,06 mole) de tryptamine sont dissous avec chauffage dans 150 cm<sup>3</sup> d'eau et 35 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N.

L'addition goutte à goutte de 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 45 % d'aldéhyde 3-méthyl-glutarique, sous agitation, à la température ambiante, provoque la formation d'un précipité. On continue l'agitation pendant 15 mn puis le mélange est chauffé sur un bain d'eau pendant 45 mn environ, provoquant la dissolution du précipité et la solution présente graduellement une couleur brune. A cette solution, sont ajoutés ensuite 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 6 g de borohydrure de sodium dissous dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau, pendant que l'on maintient la température au-dessous de 25 °C. Le mélange réactionnel est laissé au repos pendant une nuit et est ensuite chauffé sur un bain d'eau pour décomposer le borohydrure de sodium restant. Ensuite l'éthanol est éliminé par distillation sous pression réduite. De l'eau est ajoutée au résidu qui est ensuite extrait à l'éther. La couche étherée est séparée, lavée et séchée. L'addition d'acide chlorhydrique étherée provoque la précipitation de la 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-2-méthyl-indolo (2,3-a) quinolizine donnant 17,5 g de produit impur. Plusieurs cristallisations dans un mélange d'éthanol et d'eau donnent 7 g de produit pur (42 %) fondant à 315-317 °C.

Exemple 4. — 3,2 g (0,02 mole) de tryptamine sont dissous avec chauffage dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau et 12 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. Ensuite, 8,8 g d'une solution aqueuse à 25 % d'aldéhyde glutarique (0,022 mole) sont ajoutés goutte à goutte sous agitation à une température de 18 °C. On continue l'agitation pendant 30 mn environ puis on chauffe le mélange. Au bout de 20 minutes environ, on reprend l'agitation à une température de 90-95 °C. Après refroidissement, on ajoute 70 cm<sup>3</sup> d'éthanol et une quantité suffisante de solution saturée de bicarbonate pour obtenir un pH de 4-5.

En maintenant la température au-dessous de 25 °C, on ajoute goutte à goutte 2 g de borohydrure de sodium dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau. On laisse le mélange au repos pendant une nuit et on le fait bouillir au reflux un certain temps.

Ensuite, l'éthanol est éliminé par distillation sous pression réduite. Après extraction à l'éther,

BEST AVAILABLE COPY



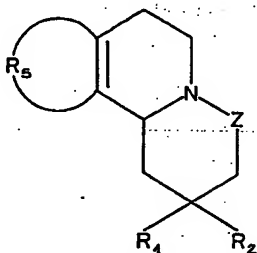
la couche étherée est séparée, séchée, évaporée et le résidu est sublimé sous un vide poussé.

Le sublimat est repris dans l'éther et précipité sous forme de sel chlorhydrate.

Après cristallisation dans un mélange d'éthanol et d'eau, on obtient la 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo(2,3-a) quinolizine. Le point de fusion est de 299-303 °C (avec décomposition).

#### RÉSUMÉ

La présente invention a pour objet un procédé pour la préparation des composés de formule générale :



et des sels d'addition d'acide de ces composés, dans laquelle :

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle monocyclique, ou aryle monocyclique-alkyle inférieur;

$R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur;

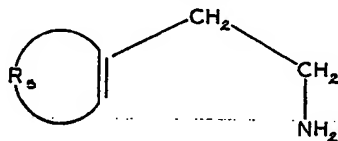
$R_5$  représente un radical divalent qui forme avec les atomes de carbone adjacents du radical quinolizine un radical benzène ou indole substitué ou non par l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy inférieur ou une combinaison de ceux-ci ou un groupe méthylène dioxy; et

Z représente  $\text{CH}_2$  ou  $\text{C}=\text{O}$ , ledit procédé étant caractérisé par les points suivants, pris isolément ou en combinaison :

1° Il consiste à cycliser un dérivé de tétrahydropyridine correspondant et, si on le désire, à réduire le groupe oxo;

2° La réduction du groupe oxo se fait à l'aide d'hydrure de lithium-aluminium;

3° On condense un composé de formule :



dans laquelle  $R_5$  représente un radical bivalent qui forme avec les atomes de carbone adjacents du radical quinolizine un radical benzène ou indole substitué ou non par l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy inférieur ou une combinaison de ceux-ci ou un groupe méthylène-dioxy, avec un aldéhyde glutarique substitué en position bêta de formule :



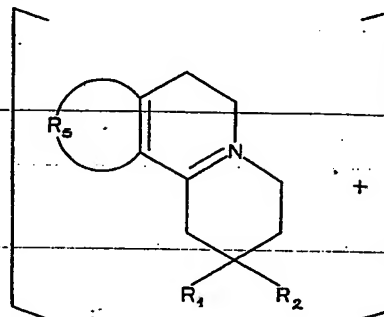
dans laquelle :

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle monocyclique, ou aryle monocyclique-alkyle inférieur; et

$R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, puis on réduit le produit formé.

4° La réduction du composé se fait à l'aide de borohydrure de sodium.

5° On réduit les composés de formule générale :



dans laquelle :

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle monocyclique ou aryle monocyclique-alkyle inférieur;

$R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur;

$R_5$  représente un radical bivalent qui forme avec les atomes de carbone adjacents du radical quinolizine un radical benzène ou indole substitué ou non par l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou une combinaison de ceux-ci, ou un groupe méthylène dioxy; et

Z représente  $\text{CH}_2$  ou  $\text{C}=\text{O}$ ; et

X représente un résidu d'acide monovalent à charge négative.

Société dite :

N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE  
FABRIEKEN v/h BROCADES-STHEEMAN  
& PHARMACIA

Par procuration :

BEAU DE LOMÉNIE, André ARMENGAUD & G. HOUSSARD

Pour la vente des fascicules, s'adresser à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention, Paris (15°).

BEST AVAILABLE COPY



N.V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken  
v/H Brocades-Stheeman & Pharmacia

Fig. 1

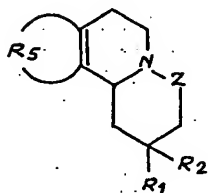


Fig. 2

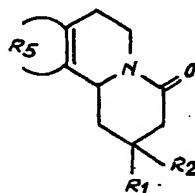


Fig. 3

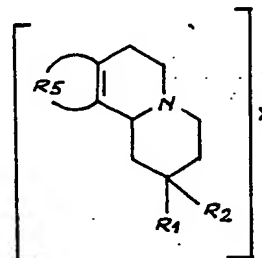


Fig. 4

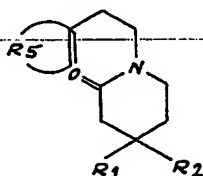


Fig. 5

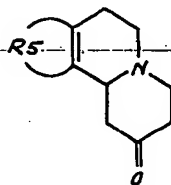


Fig. 6

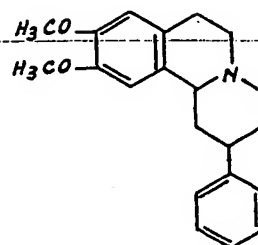


Fig. 7

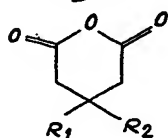


Fig. 8

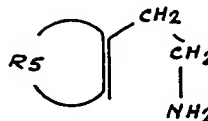
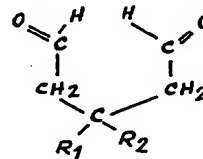


Fig. 9



BEST AVAILABLE COPY

***This Page Blank (uspto)***